

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Daun Afrika

Vernonia Amygdalina Del atau biasa disebut dengan Daun Afrika merupakan tumbuhan semak yang berasal dari benua Afrika, dan dapat dijumpai di negara-negara lain seperti Nigeria, Kamerun, dan Malaysia serta negara yang beriklim tropis lainnya (Yeap *et al.*, 2010).

Menurut Sani *et al.*, (2012), sistematika dari tumbuhan daun africa adalah sebagai berikut :

Divisi	: Angiosperms
Kelas	: Dicotyledoneae
Orde	: Asterales
Famili	: Asteraceae
Genus	: Vernonia
Spesies	: <i>Vernonia amygdalina</i> Del.



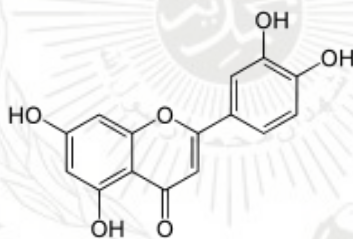
Gambar 2.1 Daun afrika (materia medika Batu)

Daun afrika merupakan tanaman semak yang memiliki tinggi hingga 1 sampai 6 meter. Daunnya berbentuk lanset lonjong dengan panjang hingga 28 cm, tetapi pada umumnya memiliki panjang 10-15 cm. Daun berwarna hijau tua dengan adanya rambut pada bagian atas daun, permukaan daun halus dan lembut. Tulang daun menonjol berwarna merah. Tangkai daun biasanya sangat pendek

sekitar 1-2 cm. Kepala Bunga nya berbentuk kecil, berwarna putih krem, dan memiliki panjang 10 mm, berasa manis, dan wangi. (Ofori *et al.*, 2013)

Salah satu senyawa yang terkandung dalam daun afrika yaitu flavonoid. Manfaat senyawa ini antara lain untuk melindungi struktur sel, meningkatkan sefektifitas vitamin C, antiinflamasi, mencegah keropos tulang, dan sebagai antibiotik (Haris, 2011). Senyawa ini juga sebagai agen antidiabetes. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh Akkah *et al.*, (2009) dapat diketahui bahwa ekstrak daun afrika mengandung banyak senyawa flavonoid. Dengan adanya kandungan senyawa flavonoid tersebut maka daun afrika memiliki kemampuan sebagai antidiabetes karena senyawa flavonoid dapat merangsang sekresi insulin.

Menurut Brachmachari (2011), Tanaman yang mengandung flavonoid telah terbukti dapat memberikan efek yang menguntungkan dalam melawan penyakit diabetes melitus, baik melalui kemampuan mengurangi penyerapan glukosa maupun dengan cara meningkatkan toleransi glukosa. Salah satu senyawa flavonoid yang terkandung di dalam daun afrika adalah luteolin.



Gambar 2.2 Struktur molekul flavonoid luteolin (Unnikrishnan *et al.*, 2014)

2.2 Tinjauan Ekstrak

Ekstrak adalah sediaan pekat yang diperoleh dengan mengekstraksi senyawa aktif dari simplisia nabati atau simplisia hewani menggunakan pelarut yang sesuai, kemudian semua atau hampir semua pelarut diuapkan dan massa atau serbuk yang tersisa diperlakukan sedemikian hingga memenuhi baku yang telah ditetapkan. Sebagian ekstrak dibuat dengan mengekstraksi bahan baku obat secara perkolasi. Seluruh perkolat biasanya dipekatkan secara destilasi dengan pengurangan tekanan, agar bahan sesedikit mungkin terkena panas (Kementrian Kesehatan RI, 2014).

2.2.1 Metode Ekstraksi

Ekstraksi adalah sediaan pekat yang diperoleh dengan cara mengekstraksi senyawa aktif dari simplisia nabati simplisia hewani dengan menggunakan pelarut yang sesuai, kemudian semua atau hampir semua pelarut diuapkan dan massa atau serbuk tersisa diperlakukan sedemikian hingga memenuhi baku yang telah ditetapkan (Kementrian Kesehatan RI, 2014)

2.2.1.1 Metode Maserasi

Maserasi adalah suatu proses bahan obat (simplisia) yang telah direndam dalam cairan penyari selama rentang periode antara 2 sampai 14 hari. Pada proses maserasi terjadi pembasahan sampai struktur selular yang akan melunakkan dan menembus senyawa atau unsur pokok sehingga senyawa tersebut dapat larut (Allen *et al.*, 2011). Simplisia direndam dalam wadah tertutup dalam jangka waktu tertentu dengan sering dilakukan pengadukan pada suhu ruang (Pandey, 2014).

Ultrasonik merupakan metode maserasi yang dimodifikasi dimana ekstraksi difasilitasi dengan menggunakan ultrasound (frekuensi tinggi, 20 kHz) ekstrak ditempatkan didalam suatu wadah atau botol. Ultrasonikasi biasanya diterapkan untuk memfasilitasi metabolit intraseluler dari kultur sel tanaman. Penggunaan Ultrasonik pada dasarnya emnggunakan prinsip dasar dengan mengamati sifat akustik gelombang ultrasonik yang dirambatkan melalui medium yang dilewati. Pada saat gelombang merambat, medium yang dilewatinya akan mengalami getaran. Getaran tersebut akan memberikan pengadukan yang intensif terhadap proses ekstraksi. Pengadukan akan meningkatkan osmosis antara bahan dengan pelarut sehingga meningkatkan proses ekstraksi (Kuldiloke, 2002).

2.2.1.2 Metode Perkolasi

Perkolasi merupakan suatu prosedur yang paling sering digunakan untuk ekstrak bahan aktif dalam bentuk *tincture* dan ekstrak cair. Cara penyarian dilakukan dengancara mengalirkan cairan penyari melalui serbuk simplisia yang telah dibasahi dan didiamkan selama 24 jam dengan pelarut yang cocok, selanjutnya secara perlahan-lahan melewati suatu kolom. Serbuk simplisia dimasukkan ke dalam perkolator, dengan cara mengalirkan cairan melalui kolom

dari atas ke bawah melalui celah untuk keluar ditarik oleh gaya berat seberat cairan kolom. Kekuatan yang berperan pada proses perkolasi antara lain gaya berat, kekentalan, daya larut, tegangan permukaan, difusi, adhesi, daya kapiler, dan gaya gesekan atau friksi (Pandey, 2014).

2.3 Tinjauan Granul

Granul merupakan sediaan bentuk padat, berupa partikel serbuk dengan atau tanpa bahan tambahan, diberikan secara oral (Hook *et al.*, 2013). Pada umumnya bahan ekstrak menggunakan metode granulasi basah.

2.3.1 Metode Granulasi Basah

Granulasi basah merupakan metode yang paling sering digunakan dalam proses pembuatan tablet. Granulasi merupakan suatu proses memperbesar ukuran dari suatu partikel kecil menjadi lebih besar yang disebut granul. Sehingga dapat diartikan bahwa granulasi basah merupakan suatu proses penggabungan serbuk-serbuk halus menjadi granul dengan menggunakan bantuan dari larutan bahan pengikat. Keuntungan dari metode granulasi basah ini yaitu: sifat alir, kompaksi, dan kompresibilitasnya menjadi lebih baik, serta dapat menghindari terjadinya segregasi (Solanki, 2010)

2.3.2 Mutu Fisik Granul

Uji mutu fisik granul meliputi kandungan lengas/MC, Kecepatan Alir dan sudut diam, kadar *finer*, uji kompartibilitas, dan uji kompresibilitas.

2.3.2.1 Kandungan Lengas

Uji kelembaban granul merupakan uji yang perlu dilakukan pada granul sebelum dilakukan proses pencetakan. Uji ini berpengaruh terhadap aliran dari granul. Aliran granul dapat dikatakan buruk jika terdapat kandungan kelembaban yang terlalu tinggi maupun terlalu rendah. Granul harus memiliki kelembaban yang sesuai yaitu tidak terlalu tinggi maupun terlalu rendah (Hadisoewingnyo, 2013). Apabila kelembaban granul tinggi, maka akan menyebabkan granul bersifat basah. Hal ini biasa disebut dengan *picking*, yaitu kondisi dimana terdapat granul yang akan dicetak menjadi tablet menempel pada dinding die atau mesin pencetak tablet. Sedangkan apabila kelembaban granul terlalu rendah maka kohesi

dalam tablet rendah serta friabilitas makin tinggi. Peristiwa tersebut disebut *capping*, yaitu permukaan tablet yang mudah pecah atau rusak serta timbul garis pada tablet .

2.3.2.2 Kecepatan Alir dan Sudut Diam

Kecepatan alir merupakan hal yang sangat berpengaruh terhadap aliran granul yang masuk kedalam mesin pencetakn tablet sehingga tablet yang dihasilkan memiliki bobot yang seragam. Alat yang digunakan pada uji kecepatan alir granul adalah corong dengan sebuah penjepit batang corong dengan posisi tegak lurus dan permukaan horizontal (Musa, 2011) . Corong yang sering digunakan adalah corong dengan diameter dasar 8,9 cm dan memiliki panjang 5,8 cm (Mustapha, 2015). Granul dengan berat tertentu dituang secara perlahan ke dalam corong lalu buka tutup corong secara perlahan, biarkan granul mengalir sampai habis. Setelah itu dilakukan pencatatan terhadap diameter, tinggi, dan waktu mengalirnya granul dan hitung kecepatan alirnya (Sa'adah dan Fudholi, 2011).

Sudut diam juga ditentukan dengan metode corong, uji ini biasanya dilakukan setelah uji laju alir. Sudut diam merupakan sudut yang terbentuk antara sisi kerucut dan permukaan horizontal dari sejumlah granul yang telah keluar melalui corong (Kaushik *et al.*,2011). Sudut diam yaitu sudut tetap yang terjadi antara timbunan partikel bentuk kerucut dengan bidang horizontal. Bila sudut diam lebih kecil dari 30° biasanya menunjukkan bahwa bahan memiliki sifat alir yang baik. Sedangkan granul yang membentuk sudut yang lebih dari 40° menunjukkan aliran yang kurang baik dan memungkinkan terjadi hambatan dalam proses formulasi (Swarbrick, 2005)

Uji laju alir dan uji sudut diam ini biasanya masing-masing dilakukan sebanyak tiga kali replikasi. Hal ini dilakukan untuk menentukan presisi dari hasil pengukuran yang didapat (Mustapha, 2015).

2.3.2.3 Kadar *Fines*

Kadar *fines* merupakan uji yang digunakan sebagai parameter yang dapat mempengaruhi keternampatan, kekerasan, ketebalan, disintegrasi, disolusi, variasi bobot serta keseragaman kandungan dari tablet yang akan dicetak. Uji ini

dilakukan dengan alat yang bernama *Sieve Shaker*. Uji kadar *fines* ini berfungsi untuk menentukan jumlah *fines* yang ada dalam granul. *Fines* merupakan partikel halus yang berukuran <mesh no 100. Syarat granul yang baik yaitu memiliki kandungan *fines* yang <20%. Dari uji ini akan diketahui sifat alir serta sifat kompaktibilitas dari granul, yang nantinya akan membawa pengaruh terhadap mutu fisik tablet yang telah dicetak (Musa *et al.*, 2011).

2.3.2.4 Uji Kompaktibilitas

Kompaktibilitas merupakan kemampuan suatu bahan untuk menghasilkan tablet dengan kekerasan yang cukup. Uji kompaktibilitas dimaksudkan untuk mengetahui apakah serbuk atau granul yang akan dikempa dapat membentuk massa yang kompak ataukah tidak setelah diberikan tekanan tertentu. Alat yang biasa digunakan dalam uji kompaktibilitas ini adalah penekanan hidrolik. Uji kompaktibilitas dapat digunakan sebagai parameter untuk mengetahui kekerasan dan kerapuhan tablet. Tablet yang telah dihasilkan dari uji ini dapat dikatakan kompakibel, jika setelah dilakukan penekanan tidak terjadi *capping* atau rusaknya permukaan tablet (Patel *et al.*, 2006).

2.4 Tinjauan Tablet

Tablet adalah sediaan oral padat yang berisi dosis tunggal atau lebih senyawa aktif. Sediaan dalam bentuk tablet memiliki banyak keuntungan dibandingkan dengan bentuk sediaan lain. Salah satu contohnya yaitu tablet memiliki ketepatan dosisi yang tinggi, keuntungan lainnya dari segi biaya pada saat proses produksi juga dapat dikatakan rendah. Selain itu, tablet juga lebih ringan, mudah dibawa, mudah dikonsumsi atau ditelan, dapat diformulasikan dengan rasa dan warna yang unik, penyimpanannya bisa tahan lama, memiliki stabilitas yang baik untuk sediaan oral, dan juga harga yang relatif murah (Harbir, 2012).

Selain memiliki kelebihan, tablet juga memiliki kekurangan. Kekurangan dari bentuk sediaan tablet yaitu sulit digunakan pada anak-anak dan pasien dalam keadaan pingsan. Selain itu untuk bahan-bahan dengan pembasahan yang buruk akan memiliki kelarutan yang rendah sehingga sulit jika diformulasikan dalam

bentuk tablet. Kekurangan lainnya yaitu tablet dapat menimbulkan efek iritasi pada lambung (Harbir, 2012)

Tablet yang baik adalah tablet yang dapat memenuhi persyaratan dalam uji mutu fisik tablet seperti kekerasan tablet, kerapuhan tablet, serta waktu hancur tablet. Tablet yang baik juga memiliki bobot yang seragam antara satu tablet dengan yang lain. Selain itu, penampilan tablet juga dapat berpengaruh seperti bentuk dan warna (Bhowmik *et al.*, 2009)

2.4.1 Bahan Pembawa Tablet

Dalam pembuatan sediaan tablet digunakan bahan aktif dan bahan tambahan. Bahan tambahan atau eksipien merupakan bahan selain zat aktif yang ditambahkan dalam formulasi suatu sediaan untuk berbagai tujuan atau fungsi. Bahan tambahan sangat penting dalam formulasi sediaan tablet yang akan berpengaruh pada mutu atau kualitas tablet yang dihasilkan (Kathpalia dan Kishori Jogi, 2014).

2.4.1.1 Bahan Pengisi

Bahan pengisi merupakan bahan tambahan yang memiliki fungsi untuk meningkatkan bobot atau massa dari suatu sediaan agar dapat memenuhi persyaratan. Syarat yang harus dipenuhi antara lain: bersifat inert dan kompatibel sehingga mudah diformulasikan dan tidak menimbulkan aktivitas farmakologi yang merugikan setelah dicampur dengan bahan aktif maupun bahan tambahan lainnya, bersifat non-higroskopis sehingga formulasi kering karena tidak dapat menyerap uap air yang ada disekitarnya (Shalini, 2012).

2.4.1.2 Bahan Pengikat

Bahan pengikat adalah bahan tambahan yang berfungsi untuk meningkatkan daya ikatan dari serbuk dalam membentuk granul yang pada proses kompresi dapat membentuk masa tablet yang kompak (Chaudhari dan Patil, 2012). Bahan pengikat yang biasanya digunakan dalam formulasi yaitu sukrosa, laktosa, selulosa, pati, PVP, sorbitol, PEG, HPMC dan lain-lain (Shalini, 2012)

2.4.1.3 Bahan Penghancur

Penghancur atau disintegran adalah zat yang ditambahkan pada formulasi sediaan obat tablet sehingga tablet lebih mudah hancur dalam saluran cerna. Pelepasan obat dari bentuk sediaan padat dapat ditingkatkan dengan penambahan disintegran yang sesuai (Rahman *et al.*, 2011) Contoh bahan penghancur yang biasanya digunakan dalam formulasi yaitu: *Polyvinylpyrrolidone*, avicel, CMC, dan lain-lain (Patel *et al.*, 2012).

2.4.1.4 Bahan Lubrikan

Bahan lubrikan adalah suatu pelumas yang digunakan untuk mengurangi gesekan antar permukaan partikel obat, gesekan antar permukaan alat yang digunakan serta untuk menjamin kelanjutan dari proses produksi (Li dan Wu, 2014). Lubricant digunakan agar granul dapat diejeksikan dengan mudah sehingga tidak terjadi penggumpalan pada proses pencetakan tablet. Bahan pelicin yang sering digunakan dalam formulasi adalah Magnesium Stearat (Shalini, 2012).

2.5 Mutu Fisik Tablet

Setelah tablet dikompresi, kemudian pemeriksaan mutu fisik tablet meliputi kekerasan tablet, kerapuhan tablet, dan waktu hancur tablet.

2.5.1 Kekerasan Tablet

Uji kekerasan tablet merupakan jumlah tekanan atau kekuatan yang diberikan pada tablet agar tablet tersebut pecah. Uji ini digunakan untuk menentukan kekerasan dari sejumlah tablet uji yang telah dipilih secara acak. Alat yang digunakan adalah *hardness tester*. Uji kekerasan tablet ini dipengaruhi oleh tekanan yang diberikan pada tablet, semakin besar kekuatan maka tablet juga semakin keras. Pada umumnya tablet tidak boleh terlalu keras maupun terlalu rapuh. Tablet dikatakan memenuhi syarat apabila memiliki kekerasan yang berkisar antara 4-8 kg (Mathur *et al.*, 2015).

2.5.2 Kerapuhan Tablet

Kerapuhan merupakan ukuran dari suatu tablet untuk menahan guncangan pada saat dimasukkan pada alat yang berputar. Alat yang digunakan pada uji ini adalah *Friability tester*. Uji kerapuhan tablet ini dilakukan dengan memutar

sejumlah tablet dengan kecepatan dan waktu tertentu. Penimbangan dilakukan pada saat akan dimasukkan ke dalam alat uji dan juga pada saat setelah dilakukan pengujian. Kerapuhan pada tablet dapat dilihat dari berapa berat tablet yang hilang karena terkikisnya partikel halus yang ada pada permukaan tablet. Tablet dikatakan memenuhi syarat jika persen penurunan bobot tidak melebihi 1% serta tablet masih dalam keadaan utuh dan tidak pecah (Mathur *et al.*, 2015).

2.5.3 Waktu Hancur Tablet

Waktu hancur meruakan waktu yang dibutuhkan untuk hancurnya tablet menjadi partikel-partikel penyusunnya bila kontak dengan cairan. Waktu hancur dapat menggambarkan cepat lambatnya tablet hancur dalam pencernaan. Waktu hancur merupakan parameter sangat penting untuk sediaan oral kecuali tablet hisap (Kementerian Kesehatan RI., 2014).

Uji waktu hancur pada tablet dilakkan sebagai simulasi atau gambaran tentang berapa waktu yang dibutuhkan oleh tablet untuk hancur setelah masuk ke dalam organ pencernaan. *Disintegration Tester* merupakan alat yang digunakan dalam uji ini. Alat ini di isi dengan media disintegrasi yang berisi 900 ml air pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Uji waktu hancur berfungsi untuk mengetahui berapa waktu yang dibutuhkan agar tablet dapat hancur sempurna dalam medium, sehingga tidak ada bagian tablet yang tertinggal diatas kasa alat uji (Mathur *et al.*, 2015).

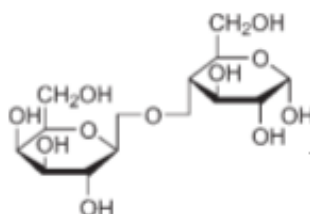
2.6 Tinjauan Bahan Penelitian

2.6.1 Laktosa

Laktosa merupakan salah satu bahan pengisi yang paling sering digunakan, Bentuk laktosa berbeda-beda tergantung dari kondisi kristalisasi dan diberbagai kelas dengan ukuran partikel dan sifat pemadatan yang berbeda-beda (Patel *et al.*, 2011).

Laktosa merupakan disakarida alami yang diperoleh dari susu, mengandung 1 molekul glukosa dan 1 molekul galaktosa. Laktosa dapat dimodifikasi sesuai dengan sifat fisiknya, dapat mengandung laktosa amorf dalam jumlah bervariasi. Laktosa berwarna putih dan mengalir bebas, mudah larut dalam air secara perlahan-lahan, praktis tidak larut dalam etanol (Kementerian Kesehatan RI., 2014).

Laktosa memiliki beberapa sifat yang kurang baik, namun hal tersebut tidak berpengaruh terhadap popularitasnya sebagai bahan tambahan dalam formulasi. Selain memiliki beberapa kekurangan, laktosa masih sering digunakan karena faktor efektivitasnya jika ditinjau dari segi biaya, ketersediaan, kestabilan, serta kelarutannya dalam air (Gohel dan Jogani, 2005)

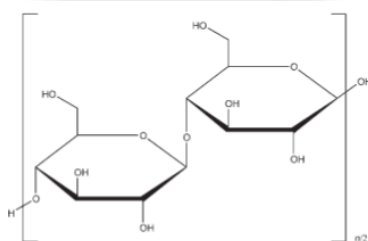


Gambar 2.3 Struktur Molekul Laktosa (Rowe C *et al.*, 2009)

2.6.2 Avicel PH 101

Avicel PH 101 merupakan nama dagang dari selulosa mikrokristal. Avicel dibuat dari hidrolisis terkontrol α -selulosa dengan larutan asam mineral encer. Avicel PH 101 mempunyai sifat alir dan kompresibilitas yang sangat baik, digunakan sebagai bahan pengisi tablet yang dibuat secara granulasi maupun cetak langsung (Rowe *et al.*, 2009)

Pada granulasi basah, avicel menghasilkan tablet keras dengan tekanan kempa yang rendah pada pengempaan tablet. Zat ini menghasilkan pembahasan yang cepat dan merata. Konsentrasi avicel sebagai pengisris adalah berkisar antara 10-25% (Siregar dan Wikarsa, 2010)



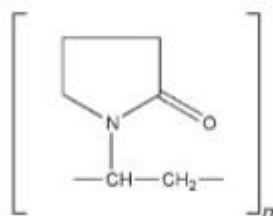
Gambar 2.4 Struktur Molekul Avicel PH 101 (Rowe *et al.*, 2009)

2.6.3 PVP K 30

PVP K 30 atau dapat disebut juga dengan povidone atau kalidon merupakan serbuk berwarna putih sampai kekuningan, tidak berbau dan bersifat

higroskopis. Mudah larut dalam air hingga lebih dari 60% larut dalam beberapa pelarut organik seperti etanol, methanol, dan kloroform tetapi tidak larut dalam eter, hidrokarbon, dan minyak mineral. Povidone memiliki rumus kimia $(C_6H_9NO)_n$ dengan berat molekul sebesar 2500-3000000 g/mol (Rowe *et al.*, 2009)

Povidone memiliki nilai K yang bervariasi yaitu antara 10-120. Sedangkan yang sering digunakan sebagai bahan tambahan pada sediaan tablet oral adalah PVP K 30. Povidone dengan nilai K 30 dianggap tidak berbahaya karena tidak diabsorpsi pada saluran pencernaan atau pada membran mukosa. Dalam penggunaannya sebagai bahan tambahan terutama digunakan sebagai bahan pengikat, kadar yang digunakan adalah antara 0,5-5% (Rowe *et al.*, 2009)



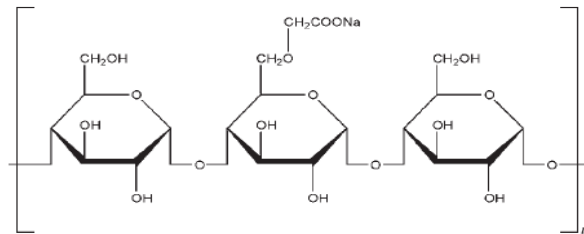
Gambar 2.5 StrukturMolekul PVP K 30 (Rowe *et al.*, 2009)

2.6.4 Primogel

Primogel merupakan derivat amyllum kentang yang memiliki sifat seperti *carboxymethyl cellulose*. Nama lain dari primogel adalah *sodium starch glycolate* atau *sodium carboxymethyl starch*, merupakan serbuk putih yang *free flowing*. Primogel merupakan salah satu dari *superdisintegrant* yang efektif digunakan dalam pembuatan tablet secara granulasi basa maupun cetak langsung. Efektif pada konsentrasi 2-8% dan konsentrasi diatas 8% umumnya menambah waktu hancur tablet. Meskipun efektivitas bahan penghancur dapat berkurang karena diakibatkan oleh penambahan eksipien yang hidrofobik seperti lubrikan, efisiensi penghancur *sodium starch glycolate* tidak terhalang atau terganggu. Tablet dengan *sodium strach glycolate* memiliki kekuatan yang baik (Siregar dan Wikarsa, 2010)

Keuntungan penggunaan primogel adalah dapat dengan cepat terjadi penyerapan air, sehingga tablet lebih cepat membengkak sampai 200-300%.

Waktu hancur cepat yaitu sekitar 2 menit, efektif dalam hal ketersediaan serta murah dan ekonomis. Namun primogel ini juga memiliki kekurangan yaitu tidak dapat digunakan dengan kadar yang tinggi ($>8\%$). Hal tersebut karena pada penggunaan yang tinggi dapat menyebabkan desintegrasi meningkat sehingga akan terproduksi gel dan efek viskositas juga akan meningkat (Priyanka dan Vandana, 2013).

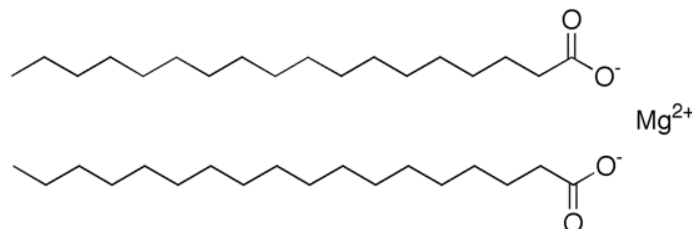


Gambar 2.6 Struktur Molekul Primogel (Rowe *et al.*, 2009)

2.6.5 Magnesium Stearat

Magnesium stearat merupakan senyawa magnesium dengan campuran asam-asam organik padat yang diperoleh dari lemak, terutama terdiri dari magnesium palmitat dalam berbagai perbandingan, mengandung setara dengan tidak kurang dari 6,8% dan tidak lebih dari 8,3% MgO (Kementerian Kesehatan RI, 2014).

Magnesium stearat merupakan bahan tambahan yang berfungsi sebagai pelumas atau pelicin, umumnya digunakan pada formulasi sediaan tablet dan kapsul. Kadar yang biasa digunakan dalam formulai tersebut memiliki rentang antara 0,25% sampai dengan 5,0% (Li dan Wu, 2014).



Gambar 2.7 Struktur Molekul Magnesium Stearat (Scout, 2015)